

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Тема «Первичная надпочечниковая недостаточность
аутоиммунного генеза»

Выполнила: ординатор 2-го года
Вейсвер Наталья Викторовна
Проверила: д.м.н., доцент кафедры
госпитальной терапии и иммунологии
с курсом ПО
Дудина Маргарита Андреевна

Красноярск, 2023

Оглавление

Определение.....	3
Этиология	3
Патогенез.....	3
Классификация.....	4
Эпидемиология.....	5
Клинические симптомы.....	5
Диагностика.....	6
Медикаментозная терапия	7
Динамическое наблюдение.....	8
Список используемой литературы.....	10

Определение

Первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН) – тяжелое жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся неспособностью коры надпочечников произвести достаточное количество глюкокортикоидов (ГК), минералокортикоидов (МК) и андрогенов.

Этиология

Наиболее распространенная причина 1-НН – аутоиммунная (более 90 %). Специфическими иммунологическими маркерами аутоиммунной деструкции коры надпочечников являются АТ к ферменту надпочечникового стероидогенеза 21-гидроксилазе (P450c21). Аутоиммунная 1-НН может быть изолированной (то есть не сочетаться с другими эАИЗ) или являться компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 1, 2 или 4 типов [1] (табл. 1).

Таблица 1. Основные эндокринные аутоиммунные заболевания, входящие в состав АПС [1].

АПС1 (мутация гена <i>AIRE</i>)	АПС2	АПС3	АПС4
• 1-НН* • Гипопаратиреоз* (+/- КСК*, другие эАИЗ^) [5]	• 1-НН • АЗЩЖ и/или СД1/LADA [6, 7] +/- другие эАИЗ^	• АЗЩЖ + другие эАИЗ^ кроме: 1-НН [8]	• 1-НН + другие эАИЗ^ кроме: АЗЩЖ, СД1/LADA [9]

Сокращения: КСК – кожно-слизистый кандидоз; АЗЩЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы; СД1 – сахарный диабет 1 типа; LADA – латентный аутоиммунный диабет взрослых.

- патогномоничные заболевания, пенетрантность менее 100%.
- ^ другие эАИЗ: гипергонадотропный гипогонадизм, гипопизит, болезнь Хирата.

По мере появления новых компонентов при АПС3 и АПС4, диагноз может быть переклассифицирован в АПС2 (например, при появлении у пациента с АПС4 АЗЩЖ или с АПС3 НН) [1].

К другим причинам 1-НН относятся инфекционные заболевания (например, туберкулез), различные наследственные патологии, которые в большинстве случаев диагностируют в детском возрасте, тотальная адреналэктомия, метастатическое поражение и лимфома надпочечников, влияние ятрогенных факторов (кровоизлияние в надпочечники при лечении противосвертывающими средствами, блокада синтеза кортизола некоторыми ингибиторами ароматазы и препаратами для общей анестезии, ускорение метаболизма ГК вследствие приема противосудорожных препаратов и антибиотиков) [1].

Патогенез

В основе 1-НН лежит абсолютный дефицит кортикостероидов. Дефицит альдостерона приводит к потере через почки и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) натрия и воды с развитием дегидратации, гиповолемии, гипотонии, а также прогрессирующей гиперкалиемии. Дефицит кортизола – основного адаптогенного гормона человеческого организма – приводит к снижению сопротивляемости к различным эндо- и экзогенным стрессорам, на фоне которых (в большинстве случаев на фоне инфекций) и происходит манифестация/декомпенсация НН. Таким образом, в патогенезе гипокортицизма первую и основную роль играют циркуляторная недостаточность и дегидратация [1].

Дефицит кортизола посредством обратной связи воздействует на гипоталамо-гипофизарную ось и приводит к повышению уровня АКТГ. При дефиците МК возрастает уровень ренина, синтезирующегося юктагломерулярными клетками почек. Это имеет важное клиническое значение, так как при 2-НН, когда отсутствует секреция АКТГ, минералокортикоидная функция, регулируемая ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, не страдает.

В связи с тем, что АКТГ оказывает влияние только на пучковую и клубочковую зоны, а секреция альдостерона контролируется другими механизмами, гиповолемия при 2-НН менее выражена, так как на кортизол приходится около половины минералокортикоидной реакции, ответственной за поддержание водного гомеостаза.

В основе ОНН лежит резкий и выраженный дефицит ГК и МК. У пациента с ОНН наблюдаются такие же изменения, как и при ХНН, но скорость и тяжесть этих нарушений значительно выше: развивается дегидратация, происходит потеря натрия, снижается экскреция ионов калия и ионов водорода почками, в результате развивается гиперкалиемия и метаболический ацидоз, возможно повышение уровня кальция в крови. Дегидратацию и потерю ионов натрия и хлора усугубляет уменьшение скорости всасывания их в кишечнике, а позднее – рвота и понос. Прогрессирующая потеря внеклеточной жидкости, уменьшение объема циркулирующей крови приводит к падению АД, пролонгированному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почечного кровотока, гипотонии гладкой мускулатуры и миокарда. Развивается сосудистый коллапс. При этом нарастающий дефицит ГК снижает чувствительность артериол к норадреналину. Необходимо учитывать и то, что недостаток ГК вызывает замедление катаболизма белка, снижение дезаминирования, и, как следствие, значительное ограничение экскреции азота и аминокислот, торможение глюконеогенеза, падения уровня глюкозы крови, вплоть до развития гипогликемической комы. Тяжелые, быстро прогрессирующие нарушения метаболизма проявляются в резкой астении, острых нарушениях сердечно-сосудистой деятельности, желудочно-кишечных расстройствах, нарушениях нервно-психического статуса [1].

Классификация

Американским учёным Betterle С. и соавторами на основании клинических и лабораторных данных была предложена классификация аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (АНН), выделив 3 основные стадии заболевания.

На начальной стадии, (т.н. потенциальная НН) у лиц с генетической предрасположенностью при воздействии триггерных факторов окружающей среды инициируются реакции иммунной аутоагрессии с формированием АТ к Р450с21. Клинические проявления и гормональные изменения на этой стадии отсутствуют.

На следующей субклинической (латентной) стадии НН происходит деструкция клеток клубочковой и затем пучковой зоны коры. При этом заболевание длительное время имеет субклинический характер: симптомы в основном эпизодические, легкие и неспецифические. Однако, при воздействии значимых провоцирующих факторов, в частности во время оперативных вмешательств, родоразрешении, при острых заболеваниях, травмах и пр., латентная 1-НН может манифестировать с развитием АК. В зависимости от результатов гормональных исследований, выделяют 3 подстадии субклинической НН:

1 – нарушение минералокортикоидной функции (повышение концентрации ренина/активности ренина плазмы в сочетании с нормальным или сниженным уровнем альдостерона);

2 – дополнительно выявляется нарушение глюкокортикоидной функции (снижение кортизола на фоне теста с препаратами из фармакологической группы АКТГ/ИТТ; уровень АКТГ в норме или повышен);

3 – прогрессирование нарушения глюкокортикоидной функции (снижение базального кортизола; уровень АКТГ в норме или повышен) [146].

При разрушении 90% адренокортикальных клеток развивается манифестная НН, которая проявляется более яркой клинической картиной и характерными лабораторными изменениями [1]. В подавляющем большинстве случаев заболевание диагностируется только на этой стадии, нередко при развитии АК.

В настоящее время представленная классификация не является общепринятой. Наиболее вероятно, это обусловлено отсутствием четких критериев диагностики (прежде всего, уровня гормонов, отражающих функцию ГГНС) для определения каждой стадии и подстадии АНН.

Эпидемиология

1-НН – относительно редкое заболевание с распространенностью в мире, приблизительно 100-144 случаев на миллион населения, а заболеваемостью 4,4-6 случаев на миллион населения в год [1]. Однако, в последние годы появились новые данные об увеличении распространенности, особенно среди женщин [2].

Клинические симптомы

При 1-НН часто наблюдаются: потеря веса, ортостатическая гипотензия вследствие обезвоживания, тяга к соленому, гипонатриемия, гиперкалиемия (чаще после манифестации гипонатриемии), изменения в клиническом анализе крови (анемия, эозинофилия, лимфоцитоз) и гипогликемия. Повышенная секреция АКТГ и других пептидов проопиомеланокортина часто приводит к гиперпигментации кожи и слизистых. Однако, данный признак проявляется в различной степени и иногда вовсе незаметен. У женщин исчезает подмышечное и лобковое оволосение вследствие снижения уровня надпочечниковых андрогенов. Все остальные симптомы 1-НН являются неспецифичными: слабость, усталость, костно-мышечные и абдоминальные боли, депрессия и повышенная тревожность. В результате достаточно часто болезнь диагностируется только на этапе АК, крайне опасного для жизни состояния [1].

Жалобы/симптомы	Клинические признаки	Лабораторные изменения
Надпочечниковая недостаточность		
1. Усталость, слабость 2. Снижение веса 3. Постуральное головокружение 4. Анорексия, абдоминальный дискомфорт 5. Тяга к соленому 6. Депрессия, чувство тревоги 7. Тяжелое течение интеркуррентных заболеваний	1. Гиперпигментация складок кожи, слизистых, рубцовых изменений, сосков, особенно кожных покровов, подвергшихся инсоляции (только при первичной надпочечниковой недостаточности) 2. Гипотония с постуральным выраженным снижением 3. Иногда, отсутствие лобкового и подмышечного оволосения у женщин	1. Гипонатриемия 2. Гиперкалиемия

Необходимо также отметить трудности диагностики НН у беременных, так как неспецифические симптомы, такие как усталость, тошнота и рвота, часто не отличаются от сопутствующих обычной беременности [1].

Диагностика

Основополагающими для установления диагноза НН являются результаты лабораторного обследования. Важно, что тяжелым пациентам с клиническими признаками НН предварительно необходимо провести забор крови в диагностических целях, если имеется такая возможность, и, не дожидаясь результатов, начинать лечение ГК. Подтверждающее тестирование может быть выполнено после лечения, на фоне временной отмены терапии, когда состояние пациента стабилизировано [1].

Жалобы и анамнез

Обследование с целью исключения 1-НН рекомендуется у пациентов с необъяснимыми другой патологией симптомами, подозрительными относительно наличия 1-НН: снижение веса, гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, лихорадка, боли в животе, гиперпигментация, гипогликемия [1]. Наиболее подозрительно сочетание нескольких симптомов НН, а также, симптомы 1-НН у пациентов с аутоиммунными нарушениями (например, СД1, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, витилиго), инфекционными заболеваниями (туберкулез, ВИЧ-инфекция).

Лабораторные диагностические исследования

Забор крови рекомендовано осуществлять с 6:00 до 10:00 утра. Пациентам с клиническими симптомами, подозрительными на НН, для уточнения диагноза рекомендуется проведение следующих исследований:

- общий кортизол и АКТГ в крови утром;
- альдостерона и активность ренина в крови утром
- дополнительно возможно исследование уровня свободного (неконъюгированного) ДГЭА или ДГЭА-С в крови, которые будут снижены. Однако, так как уровень данных гормонов может быть снижен и у здоровых, особенно у лиц старшего возраста, контроль и изолированное исследование этих показателей нецелесообразно.

Критерии диагноза:

- снижение кортизола крови менее 140 нмоль/л,
- 2хкратное превышение верхнего референсного значения АКТГ,
- повышение уровня ренина плазмы в комбинации с низконормальным или сниженным уровнем альдостерона.

У пациентов с подозрением на НН рекомендуется исключить диагноз, если уровень кортизола крови утром более 500 нмоль/л.

Повышенная концентрация 18 АКТГ при нормальных показателях кортизола может являться начальным признаком 1-НН [2].

Дополнительные исследования

Пациентам с симптомами НН, у которых результаты лабораторных исследований не соответствуют лабораторным критериям 1-НН, но и не исключают ее, рекомендуется проведение пробы с лекарственным препаратом при отсутствии противопоказаний [1].

У пациентов с подозрением на НН рекомендуется исключить диагноз при пиковом уровне кортизола на фоне проб с лекарственными препаратами более 500 нмоль/л [1].

Также, с целью диагностики 1-НН применяется инсулинотолерантный тест (ИТТ). Это один из самых старых, однако до сегодняшнего дня не потерявших своего значения в диагностике НН тестов, который позволяет исследовать интегративную целостность сразу всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Гипогликемический стресс является сильным непрямым стимулятором секреции кортизола, которая опосредуется через активацию гипоталамических центров и кортикотропной функции гипофиза. В ходе ИТТ в

любое время суток однократно проводится в/в введение лекарственного препарата (#инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]) в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг (если у пациента имеет место инсулинорезистентность, дозу #инсулина растворимого [человеческого генно-инженерного] можно повысить), и исходно и через 30, 45, 60 и 90 минут – взятие крови из периферической вены для исследования уровней общего кортизола и глюкозы в крови. Тест считается информативным при гликемии в любой точке менее 2,2 ммоль/л и/или при уровне кортизола более 500 нмоль/л в любой точке. НН исключена, если уровень кортизола в любой точке более 500 нмоль/л. Если не происходит снижения уровня глюкозы в сыворотке менее 2,2 ммоль/л, пробу следует повторить. При ухудшении состояния пациента тест следует сразу прервать, предварительно выполнив последнее взятие крови из периферической вены. Пожилым пациентам, пациентам с эпилепсией, а также при имеющейся сердечно-сосудистой и другой тяжелой патологии ИТТ противопоказан.

Также у всех пациентов с 1-НН рекомендуется определить этиологию заболевания [1]. Аутоиммунный адреналит является наиболее распространенной причиной 1-НН у взрослой категории пациентов и скрининг на АТ к СYP21A2 и другие аутоиммунные заболевания очень важен, принимая во внимание, что лабораторные анализы на АТ к СYP21A2 на территории РФ не являются стандартизированными. АТ к СYP21A2 могут циркулировать за несколько лет до манифестации 1-НН. Определено, что приблизительно у 30 % здоровых пациентов, позитивных на наличие АТ к СYP21A2, в течение 5 лет манифестировала 1-НН. У мужчин с отрицательными АТ к СYP21A2 должен быть выполнен комплекс исследований для диагностики Х-сцепленной АЛД [65]. НН может быть 21 единственным признаком адренолейкодистрофии, которая наиболее часто встречается у мальчиков от 2 до 10 лет.

Также необходимо проведение КТ для уточнения наличия гипоплазии, атрофии надпочечников.

Медикаментозная терапия

Заместительная терапия ГК

Всем пациентам с НН рекомендуется терапия ГК [1].

Название	Гидрокортизон**	Кортизон	Преднизолон**
Продолжительность действия	Короткая	Короткая	Средняя
Период полувыведения	90 минут	90 минут	200 минут
Эквивалентная доза	20 мг	25 мг	5 мг
Период полураспада	6-12 часов	6-12 часов	12-36 часов

У пациентов с 1-НН компенсацию дефицита ГК рекомендуется оценивать только по клиническим признакам: изменение массы тела и АД, наличие/отсутствие слабости, симптомы гиперкортицизма. Исследование уровня гормонов в динамике не рекомендуется [1].

Симптомами передозировки препаратов являются: увеличение веса, бессонница и отеки. Недостаточность характеризуется тошнотой, снижением аппетита и веса, сонливостью и гиперпигментацией. Для того чтобы определить время, дозу и частоту приема препаратов, необходимо подробно расспросить пациента о его обычном рационе труда и отдыха, наличии слабости, снижения концентрации внимания, дневной сонливости и прочих изменений

состояния в течение дня. Исследование уровня АКТГ в крови для контроля за терапией не рекомендуется, так как уровень АКТГ может повышаться и при адекватном лечении. Исследование уровня общего кортизола в крови на фоне лечения может применяться только в случаях, когда подозревается синдром мальабсорбции (например, при приеме лекарственных средств, которые влияют на период полураспада), чтобы адекватно подобрать дозу. Исследование уровня свободного кортизола в моче для контроля за адекватностью заместительной терапии ГК также не рекомендуется [1].

Для лечения 1-НН рекомендуется гидрокортизон (15-25 мг в сутки) или кортизон (20-35 мг в сутки) перорально в два или три приема в сутки: рекомендуется назначать самую высокую дозу утром после пробуждения, следующую днем (около 14 ч) при 2хкратном режиме, либо в полдень и днем (ближе к вечеру) при 3хкратном режиме.

Как альтернатива гидрокортизону, особенно для некомплаентных пациентов с 1-НН, рекомендуется назначение преднизолона (3-5 мг/сутки), перорально однократно или дважды в день [1].

Назначение дексаметазона пациентам с 1-НН не рекомендуется, в связи с высоким риском передозировки [1]. На фоне приема дексаметазона наиболее часто проявляются побочные кушингоидные эффекты.

Заместительная терапия МК

Всем пациентам с 1-НН рекомендуется минералокортикоидная терапия – флудрокортизон (стартовая суточная доза 50-100 мкг), потребление соли не ограничивать [1]. Флудрокортизон обычно назначается однократно утром, так как уровень эндогенного альдостерона в норме является самым высоким в это время по аналогии с циркадным ритмом кортизола [3]. Суточная доза зависит от потребления/потери жидкости и электролитов и обычно составляет 0,05-0,2 мг. При чрезмерном потоотделении, например, в условиях жаркого климата, может потребоваться временное увеличение дозы на 50 - 100 % или увеличение потребления соленых продуктов.

Компенсацию недостаточности МК у пациентов с 1-НН рекомендуется оценивать по клиническим признакам (тяга к соленому, ортостатическая гипотензия, отеки, артериальная гипертензия) и результатам исследования уровней натрия и калия крови [1]. Общее хорошее самочувствие, нормальный уровень электролитов и АД, отсутствие ортостатической гипотензии – признаки адекватной компенсации минералокортикоидной недостаточности.

Динамическое наблюдение

Специфической медицинской реабилитации пациентам с 1-НН не требуется. В круг реабилитационных мероприятий может быть включено клинико-психологическое консультирование.

Для профилактики АК пациентам с 1-НН рекомендуется адекватная коррекция дозы ГК в зависимости от тяжести интеркуррентного заболевания и степени стрессового воздействия [1]. Доза обычно рассчитывается в зависимости от тяжести и продолжительности стрессорного фактора. Считается, что в физиологических условиях надпочечники секретируют 75-100 мг кортизола в сутки в ответ на сложное хирургическое вмешательство и 50 мг в сутки при незначительных инвазивных процедурах. Таким образом, доза ГК при хирургических вмешательствах должна быть не меньше, чем секреция здоровых надпочечников во время операции, а также, должна быть такой, чтобы перекрыть внезапные дополнительные потребности при осложнениях.

При лихорадке суточную дозу перорального ГК увеличивают в два или три раза, до нормализации состояния, обычно в течение двух или трех дней. Если пациент не способен принимать пероральный препарат из-за рвоты или травмы, показано в течение этого периода

парентеральное введение (в/в, в/м или п/к) ГК. Назначение МК не требуется, если суточная доза гидрокортизона** превышает 40-50 мг [3].

Пациенту необходимо всегда иметь при себе медицинский браслет или кулон с минимальной информацией о заболевании и лечении (которая в том числе может быть зашифрована при помощи QR-кода) [1]. Кроме того, не все врачи могут знать о необходимости незамедлительного лечения АК. Поэтому пациенту желательно иметь всегда при себе «памятку» с простыми инструкциями по лечению аддисонического криза.

Всем пациентам с 1-НН рекомендуется иметь ГК в инъекционной форме для использования в urgentных ситуациях [1].

Всем пациентам с 1-НН рекомендуется наблюдение врачом-эндокринологом не реже 1 раза в год для исключения признаков неадекватной терапии [1]. Цель лечения и наблюдения состоит в том, чтобы у пациентов было удовлетворительное общее самочувствие, они могли вести свою обычную профессиональную деятельность и максимально приближенный к обычному образ жизни. Регулярные осмотры позволяют провести оценку физического состояния, особенно, относительно передозировки или недостаточности заместительной терапии, и качества жизни. Любой эпизод ОНН должен быть тщательно обсужден. Контроль заместительной терапии, главным образом, проводится по клиническим симптомам. На фоне адекватной терапии у пациента отсутствует гиперпигментация, должны быть нормальные показатели АД и устойчивый вес. Наличие ортостатической гипотензии указывает на недостаточную минералокортикоидную терапию или ограниченное потребление соли. Рутинное лабораторное обследование должно включать исследование уровней натрия и калия в крови.

В настоящее время, отсутствует единое мнение по поводу необходимости регулярного проведения рентгеноденситометрии у пациентов с 1-НН. Т

Пациентам с аутоиммунным генезом 1-НН рекомендуется ежегодное обследование на предмет наличия другой аутоиммунной патологии: АЗЩЖ, СД, гипогонадизм, целиакия, аутоиммунный гастрит и дефицит витамина В12 [1]. Следует отметить, что при ОНН может быть зафиксировано повышение ТТГ. При этом повышение до 10 мМЕ/л включительно, как правило, обусловлено, потерей ингибирующего влияния ГК на секрецию ТТГ и медикаментозной коррекции не требует [3]. Ж

Пациентам с 1-НН ежегодно необходимо выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый. Вследствие аутоиммунного гастрита часто выявляется дефицит витамина В12, поэтому дополнительно проводится ежегодное определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови. При подозрении/выявлении дефицита витамина В12, также, желательно исследование холотранскобаламина, гомоцистеина, метилмалоновой кислоты, АТ к париетальным клеткам желудка и к внутреннему фактору Кастла [1]. Поскольку распространенность целиакии при 1-НН составляет приблизительно 5%, необходимо определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови и исследование уровня общего IgA, даже если симптомы отсутствуют [1]. Часто выявляются витилиго и алопеция, которые рассматриваются как маркеры аутоиммунной патологии [1].

Список используемой литературы

1. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. акад. И.И. Дедова, акад. Г.А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – с.804-810.
2. Базисная и клиническая эндокринология, книга первая / Дэвид Гарднер, Долорес Шобек / Пер. с англ.; Под ред. проф. Г.А.Мельниченко. — М.: Бином, 2018. — с. 200-205
3. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу, 2 издание на русском языке / Дж.Э. Холл / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрина, М.М. Галагудзы, А.Е. Умрюхина. 2-е изд., испр. и доп. — М.: Логосфера, 2020. — 1328 с.
4. Wolff ASB, Kucuka I, Oftedal BE. Autoimmune primary adrenal insufficiency -current diagnostic approaches and future perspectives. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Nov 10;14:1285901. doi: 10.3389/fendo.2023.1285901. PMID: 38027140; PMCID: PMC10667925.
5. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. J Intern Med. 2021 Jul;290(1):73-87. doi: 10.1111/joim.13261. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33713498.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия д.м.н., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
Дудиной Маргариты Андреевны на реферат ординатора второго года обучения по
специальности «Эндокринология» Вейсвер Натальи Викторовны

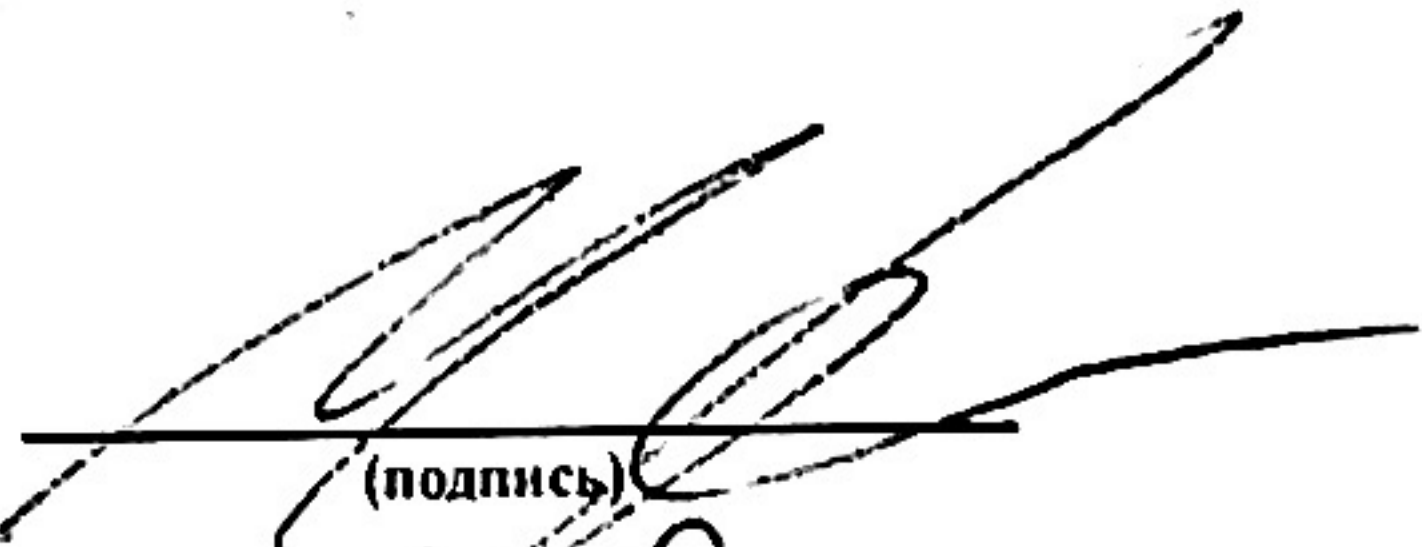
Тема реферата Первичная надпочечниковая недостаточность
аутоиммунного генеза

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5

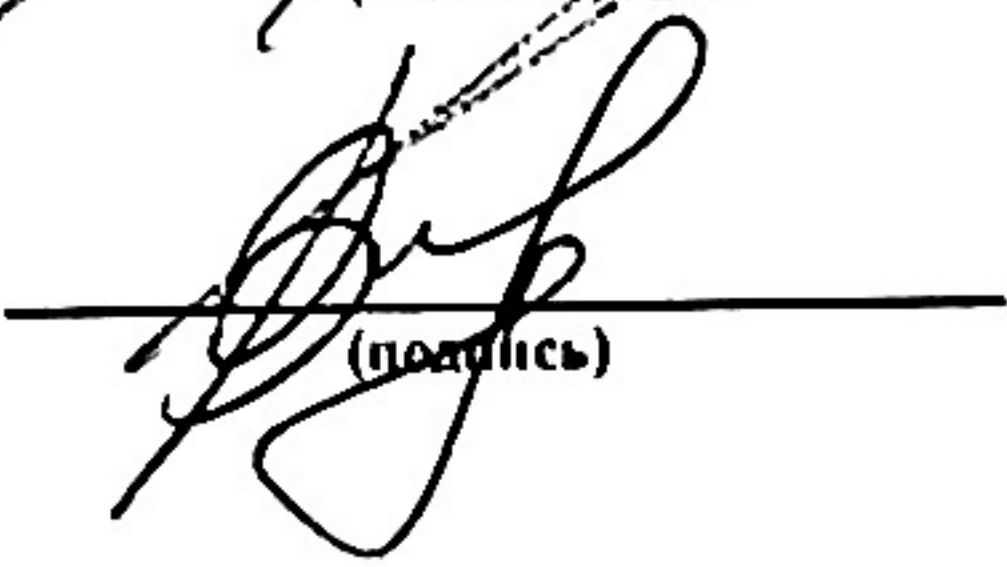
Дата: «15» декабря 2023 год

Подпись рецензента


(подпись)

Дудина М.А.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)

Вейсвер Н.В.
(ФИО ординатора)